

## **Verwendung von aus extremophilen Bakterien gewonnenen Osmolyten zur Herstellung von Arzneimitteln zur äusserlichen Behandlung der Neurodermitis.**

Extremophile Bakterien sind außergewöhnliche Mikroorganismen, die fähig sind, unter extremen Bedingungen, z.B. bei biologisch extremen Salzkonzentrationen bis 200 g Kochsalz pro Liter und bei Temperaturen im Bereich von 60 bis 110° C zu leben und sich zu vermehren. Solche Lebensbedingungen würden bei normalen (mesophilen) Organismen zum sofortigen Tod und mindestens zu massiven Schädigungen zellulärer Strukturen führen.

In den letzten Jahren wurde daher ein großer Forschungsaufwand betrieben, um diejenigen biochemischen Komponenten zu identifizieren, auf welche die bemerkenswerte thermische, chemische und physikalische Stabilität der Zellstrukturen extremophiler Organismen zurückzuführen ist.

Zu der hohen Temperaturstabilität von Zellstrukturen tragen in erheblichem Maß niedermolekulare organische Substanzen im intrazellulären Milieu bei, die als Osmolyte oder kompatible Solute bezeichnet werden. Die in den extremophilen Mikroorganismen gefundenen Osmolyte werden von menschlichen oder tierischen Zellen nicht gebildet. In neuerer Zeit konnten in extremophilen Mikroorganismen erstmals verschiedene neuere Osmolyte identifiziert werden. Hierzu gehören beispielsweise Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, 1,3-Di-mannosyl-myo-inositol-phosphat (DMIP) und Diinositolphosphat. Alle werden aus extremophilen Mikroorganismen gewonnen und aufgearbeitet bzw. gereinigt (vgl. EP-A 94 903 874; EP-A 98 121 243; DE-A 100 47 444) und bilden eine bekannte Gruppe niedermolekularer Stoffe mit Schutzeigenschaften für ansonsten sensible Zellen. In einigen Fällen konnte der Beitrag dieser Verbindungen zum Schutz von Hautzellen gegenüber externen Stressbedingungen wie Hitze- und Trockenheit auf dem Gebiet der Kosmetik ( vgl. US-A 6 267 973, ) bereits gezeigt werden.

Verschiedentlich wurde auch schon vorgeschlagen, vorzugsweise topische Arzneimittel zum Schutz der Haut vor externen Stresseinwirkungen oder zur Behandlung von Erkrankungen einzusetzen, die durch den enzymatischen Abbau von Gewebe-

strukturen verursacht werden (vgl. DE-A 100 06 578). Aufgeführt wurden neben anderen Krankheiten allgemein Erkrankungen des Immunsystems, Autoimmunerkrankungen, Entzündungsprozesse sowie akute und chronische Entzündungen.

Die ebenfalls auf die Verwendung von Ectoin und anderen Osmolyten gerichtete DE-A 198 34 816 betrifft Kosmetika mit einer Schutzwirkung gegen die UV-Bestrahlung der Haut, die daneben auch eine Wirksamkeit bei der Stabilisierung von Nukleinsäuren menschlicher Hautzellen aufweisen sollen.

Das Osmolyt Ectoin wurde auch als Feuchtigkeitsspender (moisturizer) in kosmetischen Produkten eingesetzt, mit dem Ziel, die gesunde, klinisch unauffällige menschliche Haut gegen schädigende Wirkungen der ultravioletten Sonnenstrahlung zu schützen (EP-A 19 990 941). Aufgrund von in-vitro und in-vivo Untersuchungen wird angenommen, dass die kosmetische Wirkung von Ectoin unter anderem darauf beruht, dass die Funktionen von epidermalen Langerhanszellen, sowie von epidermalen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten dahingehend beeinflusst werden, dass sie gegen proentzündliche Wirkungen der UV-Strahlung, die z.B. zur Ausbildung eines Sonnenbrandes führen würden, besser geschützt sind.

Die Herstellung eines Arzneimittels zur allgemeinen Behandlung von Hauterkrankungen mittels Osmolyten, insbesondere Ectoin oder Hydroxyectoin ist aus der EP-A 0 887 418 bekannt, die von der Anmelderin Bitop AG, seinerzeit selbst hinterlegt wurde. Hierbei ging man davon aus, dass diese Wirkstoffe zur Stabilisierung von Enzymen und anderen Biomolekülen beitragen und in der Folge die Stabilisierung denaturierender Bedingungen unterstützen können.

In den Offenlegungsschriften DE-A 199 33 460, DE-A 199 33 461, DE-A 199 33 463 und DE-A 199 33 466 ist vorgeschlagen worden, Ectoine aufgrund einer antioxidativen Wirkung als Radikalfänger einzusetzen, und damit die Haut insbesondere vor der durch Sonnenbestrahlung beschleunigten und verstärkten Hautalterung zu schützen. Damit sollten auch unerwünschte Zustände der Haut, die aus oxidativen Vorgängen resultieren, vermieden werden. Die WO 01/72287 beschreibt unter ähnlichen Prämissen wie in den zuletzt genannten Druckschriften vorgeschlagen, die Anwendung von Ectoinen bei der Behandlung von UV-induzierter Immunsuppression.

Die Neurodermitis, auch endogenes Ekzem oder atopische Dermatitis genannt, ist noch immer eine sehr häufige und eine mangels geeigneter Behandlungsmethoden meist über Jahre oder Jahrzehnte verlaufende Hautkrankheit, die durch dauernden

und kaum wirksam zu bekämpfenden Juckreiz bei den Patienten zu enormem Leidensdruck führt. Eine der angenommenen Ursachen hierfür ist eine übermäßig trockene und empfindliche Haut mit starker Entzündungsneigung. Die Krankheit beginnt sehr häufig schon in der Kindheit oder frühen Jugend. Nach neueren Untersuchungen können bis zu 12 % eines Jahrgangs betroffen sein.

Klinisch kommt es zur Entwicklung relativ unscharf begrenzter, papulöser, nässender, schuppender, exkorierter, zum Teil superinfizierter ekzematöser Hautveränderungen, die sich primär im Gesicht, im Decolleté, am Hals und an den großen Gelenkbeugen manifestieren, aber auch das gesamte Integument betreffen können. Im Falle einer Chronifizierung ist zudem häufig eine Lichenifikation der Hautveränderungen zu beobachten. Das sogenannte Säuglingsekzem tritt oft schon im dritten Lebensmonat auf. Viele Erkrankungen findet man im Spiel- und Schulalter. Besonders Kinder kratzen die betroffenen Hautstellen immer wieder auf und provozieren damit ungewollte schwer zu behandelnde Superinfektionen.

Über die möglichen Ursachen dieser schweren Erkrankung ist noch nichts Sicheres bekannt. Die Ansichten der Fachleute hierüber sind uneinheitlich. Neben anderen, noch nicht genau geklärten Faktoren, spielt wohl auch eine Störung im Abwehrsystem des Körpers eine Rolle bei der Krankheitsentstehung. Es wird auch vermutet, dass erbliche Belastung den Ausbruch der Krankheit zumindest fördert. Es ist auch beobachtet worden, dass an Neurodermitis Erkrankte auf an sich unschädliche Umweltstoffe allergisch reagieren.

Notgedrungen richtete sich die Behandlung bisher mehr auf die Symptome, insbesondere die Behandlung der unangenehmen Hauterscheinungen und des Juckreizes. Üblich ist die topische Behandlung mit Glukokortikosteroiden oder Calcineurininhibitoren und/oder eine gesteuerte Bestrahlung mit ultravioletter Licht. In Ermangelung einer kurativen Therapie setzen die zur Zeit angewandten symptomatischen Behandlungsstrategien an verschiedenen, sich ergänzenden Punkten an. Beispielsweise wird wegen der Hauttrockenheit und offensichtlicher Mängel im Fettstoffwechsel der Haut neben kühlenden Umschlägen, aber auch mit fettenden Salben oder Ölbädern behandelt. Hierzu gehört beispielsweise die Behandlung mit hochdosiertem Nachtkerzensamenöl (EPOGAM® - Kapseln). Damit soll der Haut über den Stoff-

wechsel Gamma-Linolensäure zugeführt werden. Bei der Behandlung der entzündeten Hautstellen werden antiinflammatorische Wirkstoffe eingesetzt. Antihistaminika sollen den Juckreiz mildern. Cortisonpräparate lindern zwar auftretende Hautreizungen, führen aber nicht unmittelbar zur Heilung der Krankheit. Antibiotika können bei der Behandlung infizierter Stellen der Haut angezeigt sein.

Aus dem oben abgehandelten Stand der Technik wird deutlich, dass sich für die Behandlung der Neurodermitis noch kein bestimmtes Behandlungsschema durchgesetzt hat und im Einzelfall je nach Krankheitsbild entschieden werden muss, welche der oben genannten Methoden und welche der vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten Erfolg versprechen könnten. Jeder Fortschritt und jede neuartige Alternative in der Therapie muss daher begrüßt werden, insbesondere solange sich die Wissenschaft über die eigentlichen Ursachen dieser schweren Krankheit noch nicht einig ist und bisher kein einziges vorgeschlagenes Mittel einen durchgreifenden Erfolg gezeigt hat. Bei sorgfältiger Abwägung der bekannten Therapiemaßnahmen kann lediglich davon ausgegangen werden, dass als Einzelmaßnahme die Behandlung mit Glukokortikosteroiden als die bisher wirksamste, aber auch nebenwirkungsreichste Therapie betrachtet wird. Vergleichbar erfolgreich ist die Therapie mit Calcineurininhibitoren, welche jedoch bei gleichzeitiger Bestrahlung mit UV- bzw. Sonnenlicht den Nachteil eines gewissen Krebsrisikos in sich birgt.

Ziel der Erfindung ist es, ein in der Wirksamkeit mit den Glukokortikoiden oder Calcineurininhibitoren vergleichbares aber mit weniger Nebenwirkungen behaftetes und sichereres Mittel zur Behandlung der Neurodermitis bereitzustellen.

Es wurde nun gefunden, dass die topische Applikation von Osmolyten, insbesondere von Ectoin und Hydroxyectoin, bei der Behandlung der Neurodermitis eine überraschend hohe Wirksamkeit aufweist.

Im Vergleich mit der Placebobehandlung wird bei der Behandlung mit Osmolyten, insbesondere Ectoin und Hydroxyectoin, ein unerwartet stark beschleunigtes Abheilen betroffener Hautveränderungen erzielt. Neben dem schnellen Wirkungseintritt bedeutet dies insbesondere bei langfristiger Anwendung einen erheblichen medizini-

schen Fortschritt, weil die bekannten und zahlreichen Nebenwirkungen der Glukokortikoide durch die Erfindung praktisch ganz vermieden werden können. Da die Osmolyten der Erfindung nach derzeitiger Kenntnis praktisch nebenwirkungsfrei sind, bedeutet dies auch einen wichtigen Fortschritt in der Arzneimittelsicherheit.

Bemerkenswert ist auch, dass die Wirksamkeit eines Calcineurininhibitors durch die erfindungsgemäß vorgeschlagenen Mitteln deutlich übertroffen werden konnte. Von Calcineurininhibitoren ist, wie erwähnt, bei gleichzeitiger Sonnenexposition oder Bestrahlung mit künstlichem UV-Licht allgemein ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bekannt. Durch die Erfindung kann nunmehr ein Mittel bereitgestellt werden, das dieses Risiko nicht aufweist und sogar wirksamer ist.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Osmolyten, sowie von deren Derivaten und/oder pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von dermatologischen Zubereitungen zur topischen Prophylaxe, Behandlung und/oder Pflege bei der Neurodermitis.

Einige der erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind schwache Basen oder Säuren und können daher auch, in manchen Fällen sogar bevorzugt, in ihrer pharmakologisch besonders verträglichen neutralen Salzform zum Einsatz kommen.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen die Alkali- oder Erdalkalisalze, insbesondere Kalium, Natrium, Magnesium und Calcium, aber auch Salze mit organischen Basen wie z.B. mit nicht toxischen aliphatischen oder aromatischen Aminen in Frage.

Überwiegt im Falle der Anwesenheit von Stickstoffatomen im Wirkstoffmolekül die basische Natur, werden Salze mit pharmakologisch unbedenklichen organischen oder anorganischen Säuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure gebildet.

Bevorzugte Osmolyten sind Ectoin, Hydroxyectoin sowie deren gleichwirkende Derivate und Salze. Ebenfalls bevorzugt sind Kombinationspräparate, die einen der Wirkstoffe oder beide Wirkstoffe nebeneinander ggf. mit weiteren Wirkstoffen enthalten.

Gleichwirkende Derivate sind Verbindungen, die sich durch strukturelle Abweichungen insbesondere der funktionellen Gruppen und der Substituenten von den oben genannten Grundstrukturen der Osmolyten unterscheiden, aber im Sinne der Erfindung gleichwirkend sind. Im Falle des Hydroxyectoins können beispielsweise aus der Hydroxylgruppe mit gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen oder verzweigten C<sup>1</sup> bis C<sup>4</sup> Alkylgruppen entsprechende Alkoxygruppen gebildet werden. Mit C<sup>1</sup> bis C<sup>4</sup> Carbonsäuren werden entsprechende Ester gebildet. Aus der Carboxylgruppe entstehen Amide die wiederum gesättigte oder ungesättigte, geradkettige oder verzweigte C<sup>1</sup> bis C<sup>4</sup> Alkylgruppen am Stickstoffatom aufweisen können. Mit entsprechenden C<sup>1</sup> bis C<sup>4</sup> - Alkoholen erhält man wirksame Ester. Die Carboxylatgruppe wiederum kann durch eine Carbonyl-, Sulfonyl- oder Sulfonylatgruppe ersetzt werden. Entsprechende Modifikationen der übrigen genannten Osmolyte sind in analoger Weise unter Erhalt oder sogar Verbesserung der Wirkung möglich.

Allgemein können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe oder deren Kombinationen unter Einsatz üblicher hautverträglicher und pharmakologisch unbedenklicher Hilfs- und Zusatzstoffe in bekannter Weise galenisch verarbeitet werden. Solche Zusätze sind z. B. Emulgatoren, Lösungsmittel, Verdickungsmittel, Füllstoffe, Stabilisatoren, Konservierungsmittel oder Antioxidantien.

Mit oberflächenaktiven Mitteln, wie Polyoxyethylen-sorbitansäure und Estern oder Salzen der Gallensäure kann ggf. auch die Bioverfügbarkeit verbessert werden. Im vorliegenden Falle ist es jedoch grundsätzlich zu empfehlen, wegen des immer vorhandenen Allergiepotentials und der allgemein hohen Empfindlichkeit erkrankter Haut möglichst wenig Hilfsstoffe einzusetzen.

Neben den erfindungsgemäß vorgeschlagenen Osmolyten können auch weitere für die Behandlung geeignete Wirkstoffe zugesetzt werden. Hierzu gehören beispielsweise Entzündungshemmer, sowie antibakterielle, fungistatische oder fungizide Mittel, sofern diese den erfindungsgemäßen Einsatz aufgrund der oben beschriebenen Gefahr von allergischen Erscheinungen oder der bekannten Empfindlichkeit der meist vorgeschädigten Haut nicht beeinträchtigen.

Zur Einarbeitung unlöslicher Hilfsstoffe werden gewünschtenfalls Dispersionsmittel, wie z. B. Polyacrylate, Lignin, Tannate oder deren Derivate zugesetzt. Als Verdickungsmittel kann z.B. kolloidales Siliciumoxid verwendet werden. Hydrogele lassen sich mit hydrophilen organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Glycerin, Glykol oder mit aliphatischen Alkoholen herstellen. Weiterhin ist es im Rahmen der Erfindung möglich, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Form wirkstoffhaltiger Mikrosome oder Liposome oder als liposomal bzw. mikrosomal verkapselten Wirkstoff mit mikrosomal verkapselten Reparaturenzymen und sog. Actives ggf. neben anderen Hilfs- und weiteren Wirkstoffen zu verwenden.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe, können zu praktisch allen für die Anwendung an der menschlichen Haut geeigneten Zubereitungsformen verarbeitet werden. Solche Zubereitungsformen sind beispielsweise Tinkturen, Hydrogele, Öl in Wasser-Emulsionen, Wasser in Öl-Emulsionen, Lotionen, Cremes, Salben oder Sprays.

Die Konzentration der Wirkstoffe liegt im Normalfall im Bereich von 0,01 bis 20 Gewichtsprozent

Die günstigste Konzentration dürfte im Bereich von 0,1 bis 2 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gewicht des eingesetzten Trägermaterials, liegen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, beschränken diese jedoch in keiner Weise.

### Beispiel 1

W/O Emulsion :

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	85,0
Ectoin	1,0
Fettgrundlage	10,3
Mehrwertige Alkohole	3,2
Feste Verdickungsmittel	0,3

Konservierungsstoffe	0,2
----------------------	-----

### Beispiel 2

W/O Emulsion :

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	85,0
Hydroxyectoin	1,0
Fettgrundlage	10,3
Mehrwertige Alkohole	3,2
Feste Verdickungsmittel	0,3
Konservierungsstoffe	0,2

### Beispiel 3

W/O Emulsion :

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	85,0
Ectoin / Hydroxyectoin 1:1	1,0
Fettgrundlage	10,3
Mehrwertige Alkohole	3,2
Feste Verdickungsmittel	0,3
Konservierungsstoffe	0,2



Beispiel 4

Creme:

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	61,7
Ectoin	0,5
Fettgrundlage	32,8
Mehrwertige Alkohole	4,0
Feste Verdickungsmittel	0,5
Konservierungsstoffe	0,5

Beispiel 5

Creme:

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	61,7
Hydroxyectoin	0,5
Fettgrundlage	32,8
Mehrwertige Alkohole	4,0
Feste Verdickungsmittel	0,5
Konservierungsstoffe	0,5

Beispiel 6

Creme:

Inhaltstoff	Gehalt in Gewichts-%
Wasser	61,5
Ectoin / Hydroxyectoin 1:1	1,0
Fettgrundlage	32,5
Mehrwertige Alkohole	4,0
Feste Verdickungsmittel	0,5
Konservierungsstoffe	0,5

### Patentansprüche

1. Verwendung von Osmolyten, sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen und/oder von deren gleichwirkenden Derivaten zur Herstellung von dermatologischen Zubereitungen zur topischen Prophylaxe, Behandlung und /oder Pflege der Neurodermitis.
2. Verwendung von Osmolyten, sowie von deren pharmakologisch verträglichen Salzen und/oder von deren gleichwirkenden Derivaten bei der topischen Prophylaxe, Behandlung und /oder Pflege der Neurodermitis.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmolyte Ectoin, Hydroxyectoin, Firoin, Firoin-A, Diglycerolphosphat, cyclisches Diphosphoglycerat, 1,3-Di-mannosyl-myo-inositol-phosphat (DMIP) und/oder Diinositolphosphat verwendet werden.
4. Verwendung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Osmolyte Ectoin und/oder Hydroxyectoin, deren gleichwirkende Derivate und/oder deren pharmakologisch verträgliche Salze verwendet werden.
5. Verwendung nach Anspruch 1 bis 4, wobei die dermatologische Zusammensetzung eine aus üblichen Hilfsstoffen zusammengesetzte Tinktur, Lotion, O/W-Emulsion, W/O-Emulsion, Creme, Salbe oder ein Hydrogel oder Spray ist.
6. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, wobei die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Salbe, Creme, oder Lotion ist, die wirkstoffhaltige flexible Liposome aufweist.

7. Verwendung nach Anspruch 1 bis 5, wobei die dermatologische Zubereitung eine Salbe, Creme, oder Lotion ist, die mikrosomal verkapselten Wirkstoff enthält.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Zubereitung weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Zubereitung als weitere Wirkstoffe ein oder mehrere Analgetika, Entzündungshemmer, Juckreiz lindernde Wirkstoffe, Antibiotika, Fungistatica, und/ oder Fungizide zugesetzt werden.
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass als weitere Wirkstoffe Glukokortikoide oder Calcineurininhibitoren zugesetzt werden.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007134

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 A61K31/70 A61K31/662 A61K31/665 A61K31/683  
A61P17/00 A61K35/74

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/76572 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 18 October 2001 (2001-10-18) abstract page 12 claims	1-10
X	WO 02/15868 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 28 February 2002 (2002-02-28) abstract claims	1-10
X	DE 100 40 933 A (BITOP GMBH). 7 March 2002 (2002-03-07) claims abstract	1-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2004

Date of mailing of the international search report

03/12/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/007134

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/15866 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 28 February 2002 (2002-02-28) abstract claims	1-10
X	DE 199 33 461 A (BEIERSDORF AG) 13 January 2000 (2000-01-13) cited in the application page 2, lines 17-20	1-19
X	DE 101 33 202 A (BEIERSDORF AG) 16 January 2003 (2003-01-16) abstract examples 2,4	1-10
X	US 6 267 973 B1 (DRILLER HANSJUERGEN ET AL) 31 July 2001 (2001-07-31) cited in the application the whole document	1-10
X	WO 02/072583 A (MERCK PATENT GMBH ; SCHOLZ VOLKER (DE); PFLUECKER FRANK (DE); SCHWARZ) 19 September 2002 (2002-09-19) page 37, paragraph 3 claim 13	1-10
X	SYMRISE / HAARMANN & REIMER GMBH ET AL: "N-Acyl-hydroxyaminosäureester in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen" RESEARCH DISCLOSURE, KENNETH MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, vol. 468, no. 117, April 2003 (2003-04), XP007132559 ISSN: 0374-4353 page 1, paragraph 1 page 3, paragraph 3	1-10
A	NIWA YUKIE: "Antioxidant ointment consisting of treated natural materials and very low concentrations of glucocorticoid shows remarkable effectiveness in atopic dermatitis" OYO YAKURI, vol. 58, no. 2, December 1999 (1999-12), pages 35-44, XP009039638 ISSN: 0300-8533 abstract	1-10
	----- -/--	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007134

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HANIFIN J M ET AL: "Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis"</p> <p>CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH - CLINICAL AND EXPERIMENTAL 1998 UNITED STATES, vol. 59, no. 4, 1998, pages 227-233, XP001203746</p> <p>ISSN: 0011-393X</p> <p>abstract</p> <p>-----</p>	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/EP2004/007134**

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: **1, 2, 4-10 (in part)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**See supplemental sheet PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



Continuation of Box II.2

Claims 1, 2 and 4-10 (in part)

Owing to the use of the very broad term "osmolytes", the current claim 1 relates to an inordinately large number of possible compounds. In fact the number of alternatives is such that the claims are too unclear or too broadly worded (PCT Article 6) to allow a meaningful search to be carried out. The search was therefore directed to the parts of the claims that can be considered clear, properly supported and adequately disclosed, namely the parts relating to osmolytes containing substances as listed in claim 3.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) if the deficiencies that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007134

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0176572	A	18-10-2001	WO 0176572 A2 EP 1272201 A2 JP 2003531833 T US 2003147937 A1	18-10-2001 08-01-2003 28-10-2003 07-08-2003
WO 0215868	A	28-02-2002	DE 10040932 A1 DE 10055706 A1 AU 9546901 A WO 0215868 A2 EP 1311238 A2 JP 2004506676 T US 2004028631 A1	07-03-2002 07-03-2002 04-03-2002 28-02-2002 21-05-2003 04-03-2004 12-02-2004
DE 10040933	A	07-03-2002	DE 10040933 A1 AU 8980601 A WO 0215867 A1 EP 1311236 A1 JP 2004506675 T	07-03-2002 04-03-2002 28-02-2002 21-05-2003 04-03-2004
WO 0215866	A	28-02-2002	DE 10040931 A1 AU 9546801 A WO 0215866 A2 EP 1311237 A2 JP 2004506674 T US 2004097543 A1	07-03-2002 04-03-2002 28-02-2002 21-05-2003 04-03-2004 20-05-2004
DE 19933461	A	13-01-2000	DE 19933461 A1 DE 19933460 A1 DE 19933462 A1 DE 19933463 A1 DE 19933464 A1 DE 19933466 A1	13-01-2000 13-01-2000 13-04-2000 13-01-2000 13-01-2000 13-01-2000
DE 10133202	A	16-01-2003	DE 10133202 A1 WO 03005979 A2 EP 1406588 A2 US 2004220137 A1	16-01-2003 23-01-2003 14-04-2004 04-11-2004
US 6267973	B1	31-07-2001	DE 4342560 A1 US 6060071 A US 2001021388 A1 AT 252366 T DE 59410330 D1 DK 671161 T3 EP 0671161 A1 ES 2208647 T3 FI 945838 A JP 7330535 A PT 671161 T	22-06-1995 09-05-2000 13-09-2001 15-11-2003 27-11-2003 09-02-2004 13-09-1995 16-06-2004 15-06-1995 19-12-1995 31-03-2004
WO 02072583	A	19-09-2002	DE 10111728 A1 WO 02072583 A1 EP 1373270 A1 US 2004102446 A1	12-09-2002 19-09-2002 02-01-2004 27-05-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007134

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7    A61K31/505    A61K31/70    A61K31/662    A61K31/665    A61K31/683 A61P17/00    A61K35/74		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7    A61K    A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01/76572 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Zusammenfassung Seite 12 Ansprüche	1-10
X	WO 02/15868 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) Zusammenfassung Ansprüche	1-10
X	DE 100 40 933 A (BITOP GMBH) 7. März 2002 (2002-03-07) Ansprüche Zusammenfassung	1-10
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen         </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie         </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <div style="text-align: center;">29. November 2004</div>		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  <div style="text-align: center;">03/12/2004</div>
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  <div style="text-align: center;">Skjöldebrand, C</div>

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007134

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/15866 A (BITOP GMBH ; SCHWARZ THOMAS (DE)) 28. Februar 2002 (2002-02-28) Zusammenfassung Ansprüche	1-10
X	DE 199 33 461 A (BEIERSDORF AG) 13. Januar 2000 (2000-01-13) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeilen 17-20	1-19
X	DE 101 33 202 A (BEIERSDORF AG) 16. Januar 2003 (2003-01-16) Zusammenfassung Beispiele 2,4	1-10
X	US 6 267 973 B1 (DRILLER HANSJUERGEN ET AL) 31. Juli 2001 (2001-07-31) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-10
X	WO 02/072583 A (MERCK PATENT GMBH ; SCHOLZ VOLKER (DE); PFLUECKER FRANK (DE); SCHWARZ) 19. September 2002 (2002-09-19) Seite 37, Absatz 3 Anspruch 13	1-10
X	SYMRISE / HAARMANN & REIMER GMBH ET AL: "N-Acyl-hydroxyaminosäureester in kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen" RESEARCH DISCLOSURE, KENNETH MASON PUBLICATIONS, HAMPSHIRE, GB, Bd. 468, Nr. 117, April 2003 (2003-04), XP007132559 ISSN: 0374-4353 Seite 1, Absatz 1 Seite 3, Absatz 3	1-10
A	NIWA YUKIE: "Antioxidant ointment consisting of treated natural materials and very low concentrations of glucocorticoid shows remarkable effectiveness in atopic dermatitis" OYO YAKURI, Bd. 58, Nr. 2, Dezember 1999 (1999-12), Seiten 35-44, XP009039638 ISSN: 0300-8533 Zusammenfassung	1-10
	----- -/--	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007134

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
A	<p>HANIFIN J M ET AL: "Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus a moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis"</p> <p>CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH - CLINICAL AND EXPERIMENTAL 1998 UNITED STATES, Bd. 59, Nr. 4, 1998, Seiten 227-233, XP001203746</p> <p>ISSN: 0011-393X</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>-----</p>	1-10

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007134

### Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,2, 4-10 (zum Teil)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1,2, 4-10 (zum Teil)

Der geltend Patentanspruch 1 bezieht sich, durch die Verwendung der sehr breiten Definition "Osmolyten", auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, dass sie im Sinne von Artikels 6 PCT in einem solche Masse unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, als dass sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im Sinne von Artikeln 5 und 6 PCT als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich Osmolyten enthaltend Substanzen wie in Anspruch 3 aufgelistet.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007134

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0176572	A	18-10-2001	WO	0176572 A2	18-10-2001
			EP	1272201 A2	08-01-2003
			JP	2003531833 T	28-10-2003
			US	2003147937 A1	07-08-2003
WO 0215868	A	28-02-2002	DE	10040932 A1	07-03-2002
			DE	10055706 A1	07-03-2002
			AU	9546901 A	04-03-2002
			WO	0215868 A2	28-02-2002
			EP	1311238 A2	21-05-2003
			JP	2004506676 T	04-03-2004
			US	2004028631 A1	12-02-2004
DE 10040933	A	07-03-2002	DE	10040933 A1	07-03-2002
			AU	8980601 A	04-03-2002
			WO	0215867 A1	28-02-2002
			EP	1311236 A1	21-05-2003
			JP	2004506675 T	04-03-2004
WO 0215866	A	28-02-2002	DE	10040931 A1	07-03-2002
			AU	9546801 A	04-03-2002
			WO	0215866 A2	28-02-2002
			EP	1311237 A2	21-05-2003
			JP	2004506674 T	04-03-2004
			US	2004097543 A1	20-05-2004
DE 19933461	A	13-01-2000	DE	19933461 A1	13-01-2000
			DE	19933460 A1	13-01-2000
			DE	19933462 A1	13-04-2000
			DE	19933463 A1	13-01-2000
			DE	19933464 A1	13-01-2000
			DE	19933466 A1	13-01-2000
DE 10133202	A	16-01-2003	DE	10133202 A1	16-01-2003
			WO	03005979 A2	23-01-2003
			EP	1406588 A2	14-04-2004
			US	2004220137 A1	04-11-2004
US 6267973	B1	31-07-2001	DE	4342560 A1	22-06-1995
			US	6060071 A	09-05-2000
			US	2001021388 A1	13-09-2001
			AT	252366 T	15-11-2003
			DE	59410330 D1	27-11-2003
			DK	671161 T3	09-02-2004
			EP	0671161 A1	13-09-1995
			ES	2208647 T3	16-06-2004
			FI	945838 A	15-06-1995
			JP	7330535 A	19-12-1995
			PT	671161 T	31-03-2004
WO 02072583	A	19-09-2002	DE	10111728 A1	12-09-2002
			WO	02072583 A1	19-09-2002
			EP	1373270 A1	02-01-2004
			US	2004102446 A1	27-05-2004